

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

**Die Reaktion und Bedeutung der Leukozyten
bei der Adaptation
an den traumatischen Schock**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hansjürgen Albach
aus Stuttgart - Bad Cannstatt

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

**Die Reaktion und Bedeutung der Leukozyten
bei der Adaptation
an den traumatischen Schock**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hansjürgen Albach

aus Stuttgart - Bad Cannstatt

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn, am 19. Mai 1967
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan : Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. H e u s e r
Referent : Prof. Dr. med. H.-J. S t r e i c h e r
Correferent : Prof. Dr. med. M. S c h w a i g e r

I n h a l t v e r z e i c h n i s

I. Einleitung.	Seite
a) Regulation des weissen Blutbildes.	1 - 3
b) Der Schock.	3 - 4
II. Fragestellung.	4
III. Eigene Untersuchungen.	
a) Material und Methodik.	5 - 6
b) Die Reaktion der Versuchstiere auf den traumatischen Schock.	7
c) Leukozytenreaktion nach einmaligem Schock.	8 - 12
d) Gewöhnung der Versuchstiere an den traumatischen Schock.	12 - 13
e) Leukozytenreaktion nach wiederholtem und gesteigertem Schock.	13 - 20
f) Leukozytenreaktion bei wiederholtem und gleichstarkem Schock.	20 - 23
IV. Diskussion.	24 - 25
V. Zusammenfassung.	26
VI. Literatur.	27 - 30

I. Einleitung

a) Die Regulation des weissen Blutbildes.

Nachdem EHRLICH und TÜRK im Jahre 1912 eine gesetzmässige Leukozyten-Reaktion auf Infektionen erkannt hatten, folgten viele Forschungsergebnisse über die Reaktion der weissen Blutkörperchen auf die verschiedensten Reize. So stellte SCHILLING 1924 eine in vier Phasen unterteilte biologische Leukozytenkurve als Infektionsantwort auf, die er als inkonstante Vorphase, neutrophile Kampfphase, monozytäre Überwindungsphase und lymphozytäre Heilphase bezeichnete. 1934 wurde von F. HOFF nachgewiesen, dass nicht nur Infektionen, sondern auch künstliches Fieber, Reizkörpertherapie, Narkose, Operationen, muskuläre Anstrengungen, körpereigene Zerfallsprodukte und zentralnervöse Reizungen und Erkrankungen eine gesetzmässige Leukozytenreaktion hervorrufen. Er unterschied hierbei eine sympathikotone Phase mit einem hohen Leukozytenanstieg und eine vagotone Phase mit langsamem Abfall der Leukozyten zur Norm. Es ergab sich bei seinen Versuchen, dass besonders bei schockartigen Reizen dieser Reaktion eine inkonstante vagotone Vorphase mit leichtem Leukozytenabfall vorausgeht. HOFF konnte auch zeigen, dass die Leukozytenreaktion keinesfalls die einzige Antwort des Körpers auf unspezifische Reize darstellt, sondern, dass es z.B. zu einem Anstieg des Gesamtstoffwechsels, des Blutzuckers, der Blutketonkörper, des Kreatinins im Blut und des Plasmakupfers kommt, während der Albumin/Globulin-Quotient, das Blutcholesterin, der Kalium/Calcium-Quotient, das Properdin, das Plasmaeisen und die Alkalireserve abfallen. Bei Überwiegen des Parasympathikus in der zweiten Phase kehren alle diese Veränderungen wieder zu ihren Ausgangswerten zurück. F. HOFF fasste diese Vorgänge unter dem Begriff der "vegetativen Gesamtumschaltung" zusammen und schloss auf einen zentralen Regulationsmechanismus, da er feststellen konnte, dass nach Durchtrennung des Halsmarkes seiner Versuchstiere eine Leukozytenreaktion ausblieb,

während durch Luftfüllung der Ventrikel und Blutungen in den dritten Ventrikel die morphologischen Blutveränderungen hervorgerufen werden konnten

Untersuchungen von BEER ergaben, dass sich im vegetativen Zentralgebiet mehrere einander zugeordnete Kerngebiete befinden, die an den Blutregulationsaufgaben beteiligt sind. Genauer lokalisiert werden konnte bis jetzt nur das myeloisch-leukopoetische Kerngebiet im tuber cinereum im nucleus paraventricularis. Besonders interessant für unsere nachfolgenden Untersuchungen dürfte auch die Feststellung BEER's sein, dass vom myeloisch-leukopoetischen Kerngebiet eine unmittelbare Verbindung zu den übergeordneten Vasomotorenzentren besteht.

Dem japanischen Forscher KOMIYA kommt das Verdienst zu, den weiteren Verlauf der Reize von den vegetativen Zentren zu den Blutbildungsstätten aufgeklärt zu haben. So geht der Verlauf vom Diencephalon über die medulla oblongata zum Rückenmark, wo die Fasern zwischen dem dritten Thoracalwirbel und dem dritten Lumbalwirbel austreten und mit den rami com. albi und dem n.splanchnicus major bzw. minor über den plexus coeliacus zur Leber und zur Milz ziehen. Der n.splanchnicus major gibt Fasern zur Nebenniere ab. Auf die zentralen Reize hin sondern Leber und Milz sogenannte Hämo-poetine ab, die auf humoralem Wege die Blutbildungsstätten beeinflussen. Nach Untersuchungen von LINKE und SCHRICKER fördern die in der Leber gebildeten Stoffe die Leukozytenausschüttung, während die Milz hemmende Substanzen bildet.

Dass auch das Hypophysen-Nebennierenrindensystem in die Abwehr gegen unspezifische Reize eingreift, wurde von SELYE in seinen Tierexperimenten nachgewiesen. Er beobachtete, dass sowohl bei adrenalektomierten, als auch bei hypophysektomierten Tieren wichtige Abwehrkräfte gegen " stress " ausbleiben, wobei er als " stress " die gleichen Einwirkungen auf den Körper bezeichnete, die nach HOFF zur

vegetativen Gesamtumschaltung führen. Er fasste die Antwort des Körpers auf den " stress " als Adaptations-syndrom zusammen und teilte es in drei Stufen ein :

1. Die Alarmreaktion. (In diesem Stadium ist
noch keine Adaptation erreicht,)
2. Stadium des Widerstandes. (Beste Adaptation)
3. Stadium der Erschöpfung. (Die erworbene Adap-
tation geht verloren.)

Offensichtlich unterscheidet sich diese Einteilung SELYE's nicht wesentlich von der HOFF'schen vegetativen Gesamtumschaltung. Da in unseren Versuchen der experimentelle traumatische Schock den " stress ", bzw. den unspezifischen Reiz für die Versuchstiere darstellt, sei im folgenden kurz auf die Entstehung des Schocks, ins-besondere des traumatischen Schocks, eingegangen.

b) Der Schock.

In der Klinik wird der Symptomenkomplex von akuter arterieller Hypotonie, Tachykardie, Blässe, Schwäche und Schweissausbruch im allgemeinen als Schock bezeichnet. Eine eindeutige Definition ist damit jedoch nicht gegeben.

Nach SCHÖLMERICH liegt das Wesen des Schocks in einer Verminderung des Stromzeitvolumens und nicht, wie oft beschrieben, in der Blutdrucksenkung. Beim traumatischen Schock treten, wie Untersuchungen von SCHNEIDER ergeben haben, Endothelschäden auf, die sowohl zu Thrombozyten-, als auch zu Erythrozytenaggregationen führen. Gleichzeitig kommt es nach GELIN zu einer Vermehrung von grossmolekularem Globulin, besonders der Alpha-2-Fraktion, und des Fibrinogens auf Kosten des Albumins. Die dadurch hervorgerufene vermehrte Plasmaviskosität und die verminderte Suspensionsstabilität leisten einer Aggregatbildung von Zellen in den postcapillären Venolen weiteren Vorschub. Es kommt zum sogenannten Sludge-Phänomen. Die hierdurch bedingte lokale Stase führt zu Plasma-

verlust, Hypoxidose und Acidose.

DUESBERG und SCHROEDER machen aber gerade die Stase der terminalen Strombahn für eine reflektorisch verstärkte Vasokonstriktion verantwortlich, die ihrerseits wieder einer Auflösung der Aggregate entgegensteht, so dass es zu einem circulus vitiosus kommt, der für die Entwicklung des irreversiblen traumatischen Schocks als ursächlich angesehen werden kann, wenn der Körper nicht in der Lage ist, ihn zu durchbrechen. Durch intravenöse Verabreichung von hochviskösem Dextran konnte GELIN im Tierexperiment die Aggregatbildung in den Venolen herbeiführen. Es zeigte sich dabei, dass trotz Volumenzunahme und Blutdrucksteigerung eine Abnahme der Leber-, Nieren- und Hinterextremitätendurchblutung eintritt. Die wichtigste Feststellung hierbei war jedoch, dass auch das Herzminutenvolumen abnahm. Es dürfte somit erwiesen sein, dass weniger die Vasomotorik, als das Blut selbst, auslösender Faktor des traumatischen Schocks ist. Dass jedoch auch neurogene Faktoren eine Rolle bei der Schockentstehung spielen, konnten WANG und OVERMANN dadurch zeigen, dass sie denervierte und normale Extremitäten von Versuchstieren einer Traumatisierung aussetzten und zur Schockerzeugung an den denervierten Extremitäten ein stärkeres Trauma benötigten als an normalen Extremitäten.

II. Fragestellung

Wir gingen bei unseren Versuchen von der Annahme aus, dass der traumatische Schock eine besonders foudroyant verlaufende Form der vegetativen Gesamtschaltung nach F. HOFF darstellt. Sollte sich diese Annahme als zutreffend erweisen, so musste dem traumatischen Schock eine Leukozytenreaktion folgen, was wir in unseren einleitenden Experimenten untersuchen wollten. Weitere Tierexperimente sollten dann über eventuelle Veränderungen dieser Leukozytenreaktion bei sich wiederholendem Trauma und einer damit verbundenen Adaptation der Versuchstiere an den traumatischen Schock Aufschluss geben.

III. Eigene Untersuchungen.

a) Material und Methodik.

Für die folgenden Experimente wurden ausschliesslich weibliche Wistar-AF-Ratten mit einem Gewicht von 200 - 250 g verwendet.

Zur Erzeugung des traumatischen Schocks bei den Versuchstieren benutzen wir eine von NOBLE und COLLIP entwickelte Maschine, die aus 18 Trommeln von 38 cm Durchmesser und 20 cm Tiefe besteht. Jede dieser Trommeln enthält innen zwei gegenüberliegende dreieckige, stumpfe Vorsprünge, die 5,5 cm hoch und an ihrer Basis 7,5 cm breit sind. Bei einer Umdrehungszahl von 40/min. wird die sich in der Trommel befindende Ratte, deren Hinterbeine zusammengebunden sind, um ein Mitlaufen zu verhindern, von den Vorsprüngen 80 x in der Minute bis zu einer gewissen Höhe mitgenommen, von wo sie dann zur untersten Stelle der Trommel herabfällt. So ist es möglich bei 18 Tieren gleichzeitig Schocksymptome hervorzurufen, die durch die Umdrehungszeiten in ihrer Stärke variiert werden können.
(siehe Abb. 1.)



Abb. 1. Maschine zur Erzeugung des traumatischen Schocks nach NOBLE und COLLIP.

Als einfachstes Verfahren zur Gewinnung geringer Blutmengen bei Ratten hat sich das Coupiern des Schwanzendes erwiesen. Inwiefern sich diese geringe Verletzung auf die Leukozytenzahl der Ratten auswirkte, zeigt Tabelle 1. Wir coupierten bei 6 gesunden Ratten in Abständen von 1, 4, 6, 9 Std. das Schwanzende und saugten in einer Leukozyten-Mischpipette Blut bis zur Marke 0,5 auf, das dann bis zur Marke 11 mit 0,1 n HCl gemischt wurde. Die Auszählung der Leukozyten erfolgte in einer Thoma-kammer. Dieses Verfahren wurde bei allen weiteren Bestimmungen der Leukozytenzahl angewandt. Wie Tabelle 1 zeigt, traten Leukozytenschwankungen geringen Grades (± 1800) auf, die jedoch nicht als versuchsbedingt angesehen werden können. Sie wurden in den folgenden Versuchen vernachlässigt.

T a b e l l e 1

Nr.d. Ratte	Ausgangs- wert	1 Std. später	4 Std. später	6 Std. später	9 Std. später	grösste Schwankung
1	16600	15800	14800	15800	17200	- 1800
2	16200	16600	14400	16000	15800	- 1800
3	16000	15200	14800	17200	16800	$\pm$ 1200
4	8000	9200	7000	9800	9200	+ 1800
5	14800	15000	13000	13200	14400	- 1800
6	6800	7400	6000	7400	7800	+ 1000

Veränderung der Leukozytenzahl pro cmm Blut nach wiederholtem Coupiern des Rattenschwanzes.

b) Die Reaktion der Versuchstiere auf den
experimentell-traumatischen Schock.

Unser erster Versuch sollte uns zeigen, bei welcher Anfangs-umdrehungszahl die grösste Überlebensrate bei deutlichen Schockzeichen bestand. Wir setzten 5 Tiere 200 Umdrehungen, 5 Tiere 400 Umdrehungen und 5 Tiere 600 Umdrehungen aus. Bei einer initialen Umdrehungszahl von 200 = 5 Min. Dauer überlebten alle Tiere, bei 400 Umdrehungen = 10 Min. Dauer überlebte aber nur eine Ratte, während nach 600 Umdrehungen = 15 Min. Dauer alle Tiere, entweder in der Trommel, oder innerhalb 1 Stunde nach Beendigung des Traumas, verendeten.

T a b e l l e 2

<u>Anzahl d. Tiere</u>	<u>Umdrehungszahl</u>	<u>überlebende Tiere</u>
5	200	5
5	400	1
5	600	0

Wir hielten es für günstig, in den folgenden Experimenten mit einer Umdrehungszahl von 160 = 4 Min. Dauer zu beginnen. Die Ratten zeigten dann bei der Entnahme aus der Trommel folgende Schockzeichen:

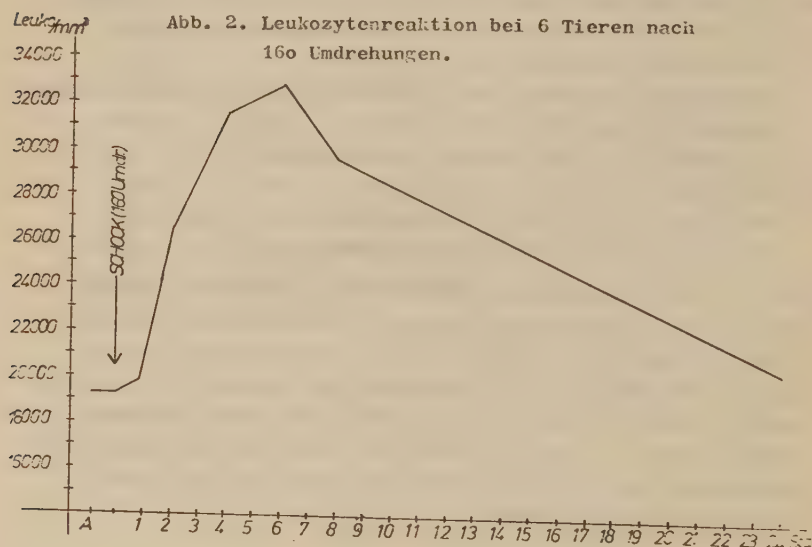
1. Deutliche Blässe von Ohren, Schwanz und Füssen mit herabgesetzter Temperatur.
2. Die Atmung war beschleunigt und oberflächlich.
3. Der Puls war deutlich erhöht.
4. Die Tiere reagierten nur noch schwach auf Schmerzreize.
5. Fast alle Tiere litten an Durchfall.

Experimente von CHAMBERS, ZWEIFACH und LÖWENSTEIN ergaben, dass auch der Magen-Darm-Trakt in Mitleidenschaft gezogen wird. So zeigt das Duodenum und das obere Jejunum eine vermehrte Gefässfüllung. Die mesenterialen Lymphgefässe und der ductus thoracicus sind stärker gefüllt und haben manchmal blutigen Inhalt. Auch die Leber, Milz, Nieren und Nebennieren sind stärker als normal durchblutet, und die Lunge enthält oft petechiale Blutungen.

MC SHAN und LE PAGE konnten auch biochemische Veränderungen im Blut und Gewebe nachweisen. So wird die Blutglucose gesteigert, die Glycogenspeicher werden entleert, Lactat- und Pyruvatspiegel werden erhöht, ATP und Phosphocreatin werden vermindert.

c) Leukozytenreaktion nach einmaligem Schock.

Die Reaktion der Leukozyten auf den Trommelschock sollte uns folgender Übersichtsversuch zeigen. Sechs gesunde Ratten wurden einem Trommelschock von 160 Umdrehungen = 4 Min. Dauer ausgesetzt und 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Std. nach der Behandlung der Leukozytenwert im cmm Blut bestimmt und mit dem vorher festgestellten Ausgangswert jedes einzelnen Tieres verglichen. (siehe Tabelle 3) Es zeigte sich nach 1 Std. keine nennenswerte Veränderung der Ausgangswerte. 2 Std. nach dem Schock trat jedoch bei 5 Tieren bereits eine deutliche Leukozytose auf, die bei 4 Tieren in der 4. Std. und bei 2 Tieren in der 6. Std. nach dem Schock ihren Höhepunkt erreichte. Schon nach 8 Std. fielen die Leukozytenwerte ab, erreichten aber nur bei 2 Tieren nach 24 Std. ihren Ausgangswert. Abb. 2 zeigt, dass der Gipfel der Leukozytose 6 Std. nach dem Trauma erreicht wurde.



T a b e l l e 3

Nr.d. Ratte	Ausgangs- wert	1 Std,n.d. Schock	2 Std,n.d. Schock	4 Std,n.d. Schock
1	24000	26000	26000	39000
2	18800	18000	23800	24000
3	18000	18200	28000	28400
4	17400	16600	26000	30000
5	19200	20400	29800	34400
6	18600	19600	24800	33200

Mittel-

werte	19300	19800	26400	31500
-------	-------	-------	-------	-------

Nr.d. Ratte	Ausgangs- wert	6 Std,n.d. Schock	8 Std,n.d. Schock	24 Std,n.d. Schock
1	24000	38400	36200	24400
2	18800	27600	27000	25400
3	18000	45000	37200	18600
4	17400	28600	28000	22800
5	19200	26200	24000	20000
6	18600	31000	25200	11400

Mittel-

werte	19300	32800	29600	20400
-------	-------	-------	-------	-------

Die gleiche Behandlung (160 Umdrehungen) von 50 Ratten festigte dieses Ergebnis, wie aus Tabelle 4 und Abb. 3 ersichtlich.

T a b e l l e 4

Nr.d. Ausgangs-		1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.	24 Std.n.d.
Ratte	wert	Schock	Schock	Schock	Schock
1	16800	16000	16000	20000	17200
2	19000	15200	14000	31000	15200
3	18800	14200	24800	23000	16600
4	15800	16000	16800	27000	15200
5	21200	17400	21400	18000	19000
6	20200	15200	9000	16800	14000
7	14000	18800	30000	22000	18000
8	16400	18200	19600	22000	17400
9	11800	9000	10600	24800	19700
10	8600	5600	13200	14400	15800
11	13800	8400	16000	12200	13200
12	11800	10400	24000	22000	13400
13	12800	7200	22600	16200	12000
14	17400	12000	20000	18800	13200
15	11600	9800	21000	13200	12000
16	16400	9000	10800	10000	9400
17	15900	11600	10400	13600	9800
18	11600	10000	10600	19000	9000
19	11800	12000	14800	21000	18000
20	11600	14400	16200	14800	14000
21	9000	21200	13000	28000	13200
22	14400	13600	26800	30400	18400
23	11400	21000	21400	27400	18400
24	11400	26000	26800	34400	15400
25	10000	30800	24200	22000	9000
26	14200	36000	22200	28200	12800
27	16000	17200	12000	21600	15600
28	16200	11000	8400	18400	13800
29	11600	15000	14000	15000	14000

Fortsetzung T a b e l l e 4

Nr.d. Ausgangs-	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.	24.Std.n.d.
Ratte wert	Schock	Schock	Schock	Schock
30	11400	15000	9200	17200
31	13000	14000	18200	17200
32	9800	9600	25800	40000
33	9600	14200	18800	34800
34	12000	16600	19200	19200
35	9200	17000	19200	20400
36	18600	20000	14600	18000
37	20400	17000	30000	24800
38	14200	15600	22400	26000
39	20000	24000	24400	22000
40	14800	14600	16600	15400
41	13000	22800	24200	26400
42	19200	25200	28400	24400
43	17400	22000	32800	30400
44	15200	14000	20800	32400
45	24000	26000	28400	38400
46	18000	18000	20800	27600
47	18000	18200	22400	45000
48	17400	16600	16600	28600
49	19200	20400	32800	26200
50	18600	19600	24400	31000

Mittel-

werte	14900	16500	19600	23300	16000
δ	530	848	908	1085	598

Es zeigte sich, dass 22 von insgesamt 50 Ratten in der ersten Stunde nach Entnahme aus der Trommel eine leichte Senkung der Leukozytenwerte aufwiesen.

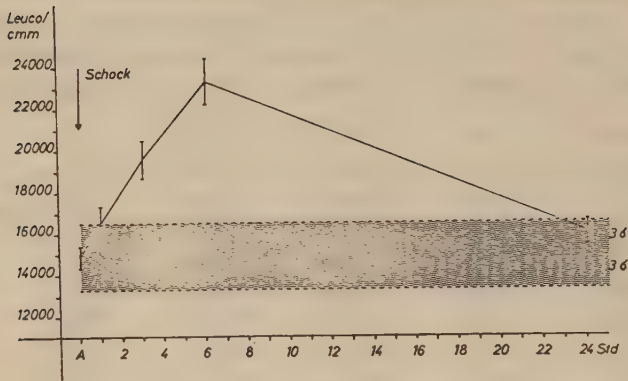


Abb. 3. Leukozytenreaktion bei 50 Ratten nach 160 Umdrehungen.

d) Gewöhnung der Versuchstiere an verstärkten traumatischen Schock.

NOBLE stellte in seinen Untersuchungen das interessante Phänomen fest, dass die Ratten bei langsam gesteigerter Umdrehungsdauer über mehrere Tage an das Trommeltrauma gewöhnt werden können, und dass sie dann Umdrehungszahlen überleben, die für andere, unbehandelte Tiere längst letal sind. Wir konnten diese Resistenzentwicklung bestätigen und erreichten bei 15 Ratten eine Gewöhnung an 800 Umdrehungen ohne Letalität. Begonnen hatten wir mit 160 Umdrehungen und erreichten bei täglicher Steigerung um 80 Umdrehungen die Resistenz nach 8 Tagen. Von 6 Kontrolltieren, die bei 10 Min. Behandlungsdauer zu den vorbehandelten Tieren in die Trommel gesetzt wurden, überlebten nur 2 Tiere. Bei 12. Min Traumadauer überlebte keines von 6 unbehandelten Kontrolltieren. (siehe Abb.4) NOBLE gab an, dass diese Resistenz einige Monate anhalte. Dies konnten wir nicht bestätigen, denn 10 an 560 Umdrehungen gewöhnte Ratten, überlebten zwar nach 5 Tagen eine Wieder-

holung der gleichen Behandlung, nach 15 Tagen verendeten jedoch 5 von 10 Tieren nach 560 Umdrehungen. 10 mitbehandelte Kontrolltiere verendeten alle,

Anzahl d.Tiere	4 Min.	6 Min.	8 Min.	10 Min.	12 Min.	14 Min.	16 Min.	18 Min.	20 Min.	überleb. Tiere
15	x	x	x	x	x	x	x	x	x	15
6				x						2
6					x					0

Abb. 4. Adaptation an den traumatischen Schock.

e) Leukozytenreaktion nach wiederholtem und gesteigertem Schock.

In unseren folgenden Experimenten interessierte uns der Einfluss dieser Gewöhnung an den Schock auf die Reaktion der Leukozyten. Zu diesem Zweck wurden 24 Ratten nach vorheriger Leukozytenkontrolle einem Trommeltrauma von 4 Min. ausgesetzt und 1, 3, 6 und 24 Std. danach die Leukozytenwerte kontrolliert. 24 Std. später behandelten wir die gleichen Tiere mit 240 Umdrehungen = 6 Min. Traumadauer, 48 Std. später mit 320 Umdrehungen = 8 Min. Traumadauer, 72 Std. später mit 400 Umdrehungen = 10 Min. Traumadauer und unterzogen sie den gleichen Kontrollen. (siehe Tab.5 und Abb. 5 u. 6) Es zeigte sich, dass 6 Std. nach dem initialen Trauma ein starker Leukozytenanstieg erfolgte, der nach 24 Std. bis in die Nähe des Ausgangswertes zurückgegangen war. Bei der darauf folgenden Behandlung von 6 Min. = 240 Umdrehungen trat ebenfalls eine Zunahme der Leukozyten ein, die ihre Spitze jedoch schon in der 3. Std. nach Entnahme der Tiere aus der Trommel erreichte, deren höchster Wert aber unter dem der anfänglichen Behandlung blieb. Bei den folgenden Behandlungen traten zwar schon 1 Std. später Leukozytenreaktionen auf, die aber im Gegensatz zur Traumastärke in ihrer Ausschlagsweite abnahmen.

T a b e l l e 5

Nr.d. Ratte	Ausgangs- wert	1 Std.n.d. 1.Schock	3 Std.n.d. 1.Schock	6 Std.n.d. 1.Schock
1	9000	21200	13000	28000
2	14400	13600	26800	30400
3	11400	21000	21400	27400
4	11400	26000	26800	34400
5	10000	30800	24200	22000
6	14200	36000	22200	28200
7	16000	17200	12000	21600
8	16200	11000	8400	18400
9	11600	15000	14000	15000
10	11400	15000	9200	17200
11	13000	14000	18200	17200
12	9800	9600	25800	40000
13	8600	14200	18800	34800
14	12000	16600	19200	19200
15	9200	17000	19200	20400
16	18600	20000	14600	18000
17	20400	17000	30000	24800
18	14200	15600	22400	26000
19	20000	24000	22400	22000
20	14800	14600	16600	15400
21	13000	22800	24200	26400
22	19200	25200	28400	24400
23	17400	22000	32800	30400
24	15200	14000	20800	32400
Mittel- werte	13800	18900	20500	24800
2	724	1280	1320	1370

Fortsetzung T a b e l l e 5

Nr.d. Ratte	24 Std.n.d. 1.Schock	1 Std.n.d. 2.Schock	3 Std.n.d. 2.Schock	6 Std.n.d. 2.Schock
1	13200	16400	16400	22000
2	18400	13400	13400	16800
3	15400	17200	17200	21600
4	9000	20200	20200	13400
5	12800	26800	26800	16400
6	15600	22000	22000	10800
7	13800	25000	10200	20000
8	14000	16000	15600	8000
9	16400	21400	13400	17800
10	9800	17200	16600	21200
11	19000	15200	10800	20600
12	10800	11200	12000	19400
13	26000	15000	11200	14800
14	13000	11000	13200	29400
15	16800	34000	33200	28400
16	21200	38000	26600	22400
17	17200	22000	16800	19800
18	14800	23200	22000	17200
19	20000	32800	28000	16000
20	16600	20400	18000	15000
21	15200	30000	22000	24000
22	17600	38000	17600	32000
23	15000	32100	34000	23600
24	24000	22000	23600	22000
Mittel- werte	16100	22500	19200	19700
2	830	520	1250	1140

Fortsetzung T a b e l l e 5

Nr.d. Ratte	24 Std.n.d. 2.Schock	1 Std.n.d. 3.Schock	3 Std.n.d. 3.Schock	6 Std.n.d. 3.Schock
1	17600	13000	16800	16800
2	20800	13400	14400	9800
3	21400	15000	15200	11800
4	12200	21800	36000	20600
5	12600	26000	22000	21200
6	11200	20600	17400	15700
7	14200	22000	13200	13200
8	14000	10400	15000	11800
9	23400	16400	17600	22000
10	12400	14600	21200	10000
11	19000	17400	11200	12400
12	13400	22000	16600	8400
13	16600	25000	18800	13000
14	8800	12000	12400	11600
15	8600	14200	28000	18400
16	12800	27200	32000	21200
17	12800	11600	20000	23600
18	26800	18800	26800	26000
19	27600	35600	26400	22800
20	14000	34000	30800	12800
21	14000	19600	27200	18000
22	25600	30000	26000	30000
23	13200	30800	24400	24800
24	17600	20400	15400	18800

Mittel-

werte	16300	20500	21000	17300
2	1110	1470	1330	1190

Fortsetzung T a b e l l e 5

Nr.d.	24 Std.n.d.	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.	24 Std.n.d.
Ratte	3.Schock	4.Schock	4.Schock	4.Schock	4.Schock
1	12400	16000	17400	20200	19000
2	13400	13000	15200	19400	18200
3	15000	12000	16200	17400	14200
4	10400	36800	25200	21400	16600
5	22200	32800	23200	21200	24000
6	21200	22600	21400	19200	21200
7	9600	20000	15000	14400	13600
8	11000	9200	14000	17200	15000
9	12600	9200	22000	19400	20200
10	9600	13200	10800	11200	10000
11	15400	14800	15000	16200	14200
12	12000	12600	12800	11800	8000
13	11200	13000	14200	13600	14600
14	9000	20000	11000	13200	22400
15	24000	17200	26000	21200	24000
16	16000	30000	22000	17200	18600
17	19200	32800	23000	20200	22000
18	18800	22600	18000	22000	26000
19	18000	28000	24400	20600	28000
20	20400	28200	26800	23200	21200
21	18800	20000	22000	24000	22400
22	23200	22800	26000	25200	28000
23	19000	21600	32000	21200	22800
24	17600	21000	20000	15000	19200
Mittel-					
werte	15800	20400	19700	18600	19300
2	950	1590	1140	780	1090

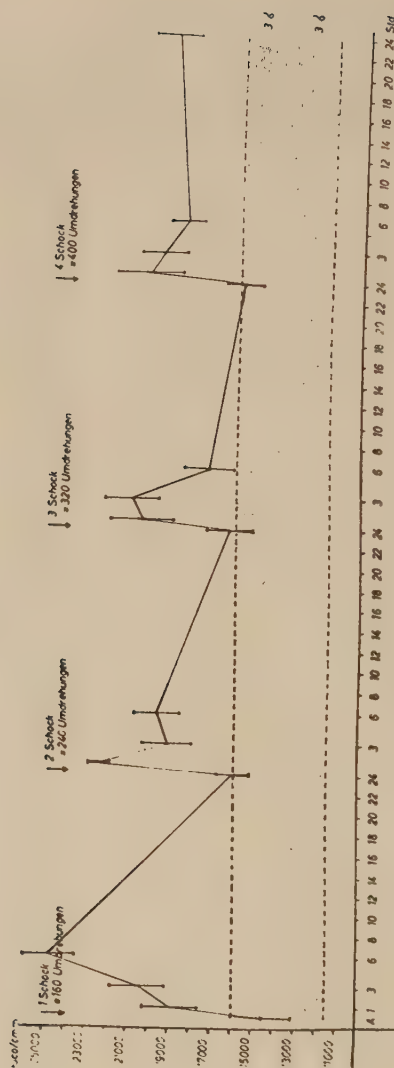


Abb. 5. Leukozytenreaktion bei 24 Ratten nach wiederholtem und gesteigertem Schock.

T a b e l l e 6

Nr.d.	Ausgangs-	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.
Ratte	wert	1.Schock	1.Schock	1.Schock
1	16800	11600	41400	32000
2	13000	15800	14000	11200
3	15000	24800	12200	25200
4	17400	22400	21200	23200
5	19400	16400	23200	20000
6	14400	19000	20000	30800
7	12400	16600	14600	25600
8	13000	18400	20400	16200
9	20000	23000	20600	20000
10	10000	22200	21200	12200
11	11200	18400	24000	24000
12	20400	29200	24000	18200

Mittel-

werte	15300	19500	21400	21600
2	1016	1473	2140	1890

Nr.d.	24 Std.n.d.	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.	24 Std.n.d.
Ratte	1.Schock	2.Schock	2.Schock	2.Schock	2.Schock
1	22400	24000	18400	17800	19000
2	10000	12400	10800	11200	11200
3	24000	18000	23600	21400	28400
4	19800	22000	23000	20200	15200
5	22400	22800	18200	19600	21600
6	21600	19400	10400	12400	12400
7	23600	19800	21200	22600	17200
8	10800	11400	11200	13400	9600
9	16800	17600	16400	17800	16800
10	12000	12800	19800	18600	15800
11	21000	21600	15600	17200	21200
12	10800	14000	16600	18400	18000

Mittel-

werte	17900	17900	17100	17600	17200
2	1596	1265	1312	1021	1476

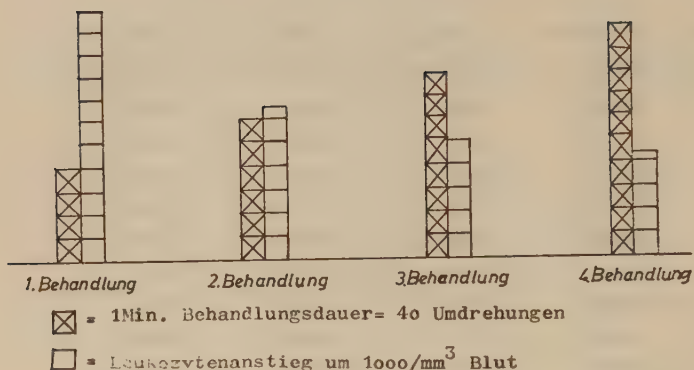


Abb. 6. Geringere Leukozytenreaktion trotz gesteigertem Schock bei 24 Ratten.

f. Leukozytenreaktion nach wiederholtem und gleichstarkem Schock.

Zur Kontrolle dieser Ergebnisse wurden 12 Tiere an zwei aufeinander folgenden Tagen mit je 5 Min. Traumadauer = 200 Umdrehungen behandelt. Am 1. Tag zeigte sich die schon bekannte Steigerung der Leukozyten, während die 2. Behandlung nur eine verschwindende Schwankung der weissen Blutkörperchen pro cmm Blut erzielte. (Tab.6, Abb.7.)

Bei über 4 Tagen durchgeführter Traumabehandlung von je 4 Min. Dauer = 160 Umdrehungen nahmen die Reaktionen auf den Schock täglich geringere Werte an, was aus Abb.8 und Tabelle 7 ersichtlich ist.

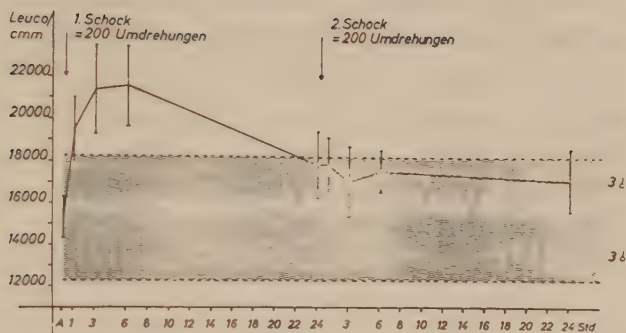


Abb. 7. Leukozytenreaktion bei 12 Ratten nach wiederholtem, gleichbleibendem Schock.

T a b e l l e 7

Nr.d.	Ausgangs-	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.
Ratte	wert	1.Schock	1.Schock	1.Schock
1	15400	24400	34000	30400
2	15600	19200	24800	31000
3	21200	26600	24000	34800
4	23000	18000	22200	28800
5	16200	24800	24000	26000
6	24800	42400	33600	34800
Mittel-				
werte	19400	25900	27100	30900

Fortsetzung T a b e l l e 7

Nr.d.	24 Std.n.d.	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.
Ratte	1.Schock	2.Schock	2.Schock	2.Schock
1	15000	22800	24400	21200
2	14000	20800	24400	22400
3	22400	22800	21000	19400
4	18400	22000	12400	15200
5	18400	16000	24000	21800
6	26000	32000	26400	23400

Mittel-

werte	19000	22700	22100	20600
-------	-------	-------	-------	-------

Nr.d.	24 Std.n.d.	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.
Ratte	2.Schock	3.Schock	3.Schock	3.Schock
1	16000	12400	16600	8800
2	14800	20000	21600	14800
3	24400	20000	14800	25200
4	14000	10000	28000	16400
5	20200	20000	24400	26000
6	18000	24800	24800	20400

Mittel-

werte	17900	17800	21700	18600
-------	-------	-------	-------	-------

Nr.d.	24 Std.n.d.	1 Std.n.d.	3 Std.n.d.	6 Std.n.d.	24 Std.n.d.
Ratte	3.Schock	4.Schock	4.Schock	4.Schock	4.Schock
1	13000	13000	11800	12400	12000
2	15000	18200	18800	16000	14800
3	18800	25200	26200	24200	23200
4	15000	11600	10800	12400	12800
5	24000	29000	33200	31800	29600
6	23200	18600	24000	23400	24000

Mittel-

werte	18200	19200	20800	20000	19300
-------	-------	-------	-------	-------	-------

IV. Diskussion

Wir konnten durch unsere Untersuchungen zeigen, dass dem einmaligen traumatischen Schock ein starker Leukozytenanstieg folgt. (Abb.2 und Abb.3) Darin und in den von McSHAN und LE PAGE nachgewiesenen biochemischen Bluveränderungen sehen wir eine Bestätigung unserer Annahme, dass es sich bei dem traumatischen Schock um eine besonders foudroyant verlaufende Form der vegetativen Gesamtumschaltung nach F.HOFF handelt. In weiteren Untersuchungen konnten wir feststellen, dass bei täglich wiederholtem und gesteigertem Schock die Veränderung der Leukozytenzahl nicht proportional der Schockstärke verläuft, (Abb.5 und Abb.6) sondern sich nach eigenen Gesetzmässigkeiten verhält. Dies bestätigten auch unsere Versuche, bei denen wir die Ratten einem täglich wiederholten aber gleichstarkem Schock aussetzten. Hierbei zeigte sich, dass auf den ersten Schock ein deutlicher Leukozytenanstieg folgt, bei der Wiederholung des gleichstarken Traumas aber nur noch geringe Leukozytenschwankungen auftraten, während sich die Leukozytenwerte auf ein höheres Plateau einspielten. (Abb. 7 und Abb. 8) Bei täglich gesteigerter Traumatisierung der Versuchstiere trat das interessante Phänomen auf, dass die Ratten eine Resistenz gegen den Trommelschock entwickelten. (Abb. 4) Es warf sich für uns die Frage auf, inwieweit diese Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit der Leukozytenreaktion auf den traumatischen Schock besteht.

Sicherlich darf der Leukozytenanstieg nicht als ursächlich für die Überwindung und die Resistenzentwicklung gegen den traumatischen Schock angesehen werden. Es besteht aber berechnigte Annahme, dass die Reaktion der Leukozyten ein Teilfaktor einer Stimulation des gesamten RES darstellt, und dass diese wesentlich an der Resistenzent-

wicklung gegen den traumatischen Schock beteiligt ist, was durch Untersuchungen von ZWEIFACH und McKENNA bestätigt wird. Sie konnten zeigen, dass nach Blockade des RES eine Resistenzentwicklung gegen den traumatischen Schock wesentlich herabgesetzt wird. GRISWOLD und GRAY konnten feststellen, dass auch der wiederholte Elektroschock eine Resistenz gegen den traumatischen Schock bewirkt und erklärten dies durch herabgesetzte Reaktion des sympathischen Nervensystems. Gegen diese Erklärungstheorie spricht die Tatsache, dass REICHARD, GORDON und TESSMER mit Extrakten aus Plasma und Milz schockresistenter Tiere, unbehandelten Ratten injiziert, bei diesen ebenfalls eine Schockresistenz hervorruft. Wir können uns auch nicht der Ansicht KOSLOWSKI's und Mit. anschliessen, proteolytische Veränderungen, die durch das Trauma hervorgerufen werden, für eine gesteigerte Abwehrreaktion des Organismus verantwortlich zu machen, denn die Zeit zwischen den einzelnen Traumen und der Resistenzentwicklung ist zu kurz, um diese als eine Art Antigen- Antikörperreaktion zu erklären. Weitere Untersuchungen werden über die Richtigkeit unserer Annahme Aufschluss bringen, dass das RES die wesentliche Rolle bei der Überwindung und Resistenzentwicklung gegen den traumatischen Schock spielt.

V. Zusammenfassung

Mit Hilfe einer von NOBLE und COLLIP entwickelten Maschine war es uns möglich, Ratten einem beliebig starken Trauma auszusetzen und damit bei diesen Tieren einen variablen traumatischen Schock zu erzeugen. Wir erhielten hierbei folgende Ergebnisse:

- 1.) Der einmalige traumatische Schock ist von einer starken Leukozytose gefolgt, die ihren Höhepunkt in der 6. Stunde nach dem Trauma erreicht.
- 2.) Der wiederholte und gesteigerte traumatische Schock ruft keine dem Trauma proportional gesteigerte Leukozytose hervor.
- 3.) Der wiederholte und gesteigerte traumatische Schock ruft bei den Tieren eine Resistenz gegen Traumastärken hervor, die für andere Tiere letal sind.
- 4.) Der wiederholte und gleichbleibende traumatische Schock bedingt nur eine einmalige Leukozytose, die 6 Stunden nach dem 1. Schock ihren Höhepunkt erreicht. Die Leukozytennormalwerte der Tiere spielen sich jedoch auf ein höheres Plateau ein.

Wir kamen zu der Auffassung, dass die dem Schock gefolgte Leukozytose als Zeichen einer Stimulation des gesamten RES zu werten ist, und dass das RES die wesentliche Rolle bei der Überwindung und der Adaptation an den traumatischen Schock spielt.

VI. Literatur

- 1.) BEER, A.G. : Aufbau und Bedeutung der nervösen Steuerungseinrichtung des weissen Blutbildes und der Leukopoese im Knochenmark.
Med. Klinik 43 : 409, (1948)
- 2.) CHAMBERS, R., ZWEIFACH, B.W., LÖWENSTEIN, B.E. :
Circulatory reactions of rats traumatized in the Noble-Collip-Drum.
Am.J. of Physiol. 139 / 123 (1943)
- 3.) CHAMBERS, R., ZWEIFACH, B.W. :
Blood borne wasotropic substances in experimental shock.
Am. J. of Phys. 150 : 239 , (1947)
- 4.) DUESBERG, R., SCHROEDER, W. :
Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände.
Hirzel-Verlag Leipzig 1944.
- 5.) FINE, J. : Vergleich verschiedener Formen des Schocks.
Schock, Pathogenese und Therapie,
Springer-Verlag 27 (1962).
- 6.) GELIN, L.-E. : Flüssigkeitsersatz im Schock.
Schock, Pathogenese und Therapie,
Springer-Verlag 372 (1962).
- 7.) HOFF, F. : Die gesetzmässige Reaktionsfolge der Leukozyten und die leukozytäre Abwehr.
Klin.Physiol. und Pathologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 6. Aufl. 1962
- 8.) HOFF, F. : Zur Pathophysiologie des weissen Blutbildes.
Münch. med. Wochenschr. 77 : 124 (1930)

- 9.) JAFFÉ, R. : Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere.
Justus von Springer-Verlag, Berlin 1931
- 10.) KOMIYA : Die nervöse Regulation des Blutbildes.
5. Kongr.d.europ.Ges. f. Hämatologie,
Freiburg 1955, Springer-Verlag 1956.
- 11.) KOMIYA : Nachschub, Verteilung und Untergang der Leukozyten.
Handbuch d. ges. Hämatologie, 2. Band
Teil 2, 1. Halbband S. 83, Verlag
Urban und Schwarzenberg 1959.
- 12.) KOSLOWSKI, L. : Dtsch. med. Wschr. 84 : 558 (1959).
- 13.) LINKE und SCHRICKER: Bedeutung der Leber und Milz für die neurohumorale Regulation der Leukozyten.
5. Kongr.d. europ.Ges. f. Hämatologie,
Freiburg 1955, Springer-Verlag 1956.
- 14.) LE PAGE, G.A. : Biological energy transformations during shock as shown by tissue analyses.
Am. J. Physiol. 146 : 267 (1946).
- 15.) McKENNA, J.M., ZWEIFACH, B.W. :
RES in Relation to drum shock.
Am.J.of Physiol. 187 : 263 (1956).
- 16.) McSHAN, W.H., POTTER, V.R., GOLDMAN, A., SHIPLEY, E.G., MEYER, R.K. : Biological energy transformations during shock as shown by blood chemistry.
Am. J. of Phys. 145 : 93 (1945).
- 17.) NEVEU, T., BIOZZI, G., BENACERRAF, B., STIFFEL, C. HALPERN, B.N. : Role of RES in blood.
Am. J. of Phys. 187 : 269 (1956).
- 18.) NOBLE, R.L. : The development of resistance by rats and guinea-pigs to amount of trauma usually fatal.
Am. J. of Phys. 138 : 346, (1943).

- 19.) NOBLE, R.L., COLLIP, J.A.:
A quantitative method for the production of experimental traumatic shock without hemorrhage in unanaesthetized animals.
Qart. J. Exp. Physiol. 31 : 187 (1942).
- 20.) REICHARD, S.M., GORDON, A.S., TESSMER, C.F.:
Humoral mechanism in protection against traumatic shock: Role of RES.
- 21.) RELEN, J. : Schock in der Chirurgie.
10. dtsh. Bluttransfusionskonferenz.
- 22.) RUSHMER, R.F., VON CITTERS, R.L., FRANKLIN :
Definition und Einteilung der verschiedenen Formen des Schocks.
Schock, Pathogenese und Therapie, Springer-Verlag 1962.
- 23.) SCHILLING : Die Regulation des weissen Blutbildes.
5. Kongr. d. europ. Ges. für Hämatologie, Freiburg 1955, Springer-Verlag 1956.
- 24.) SCHNEIDER : Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schockformen.
Vortr. 10. Kongr. d. dsch. Ges. f. Bluttransfusion, 1962.
- 25.) SCHÖLMERICH, P. : Schock und Kollaps.
10. deutsche Bluttransfusionskonferenz 1962, Springer-Verlag.
- 26.) SELYE, H.A. : Allg. Adaptationssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin.
Dtsch.med. Wochenschr. 76 : 965
1001 (1951).
- 27.) STREICHER, H-J. : Exp. Splenektomie in ihrer Wirkung auf die Erythrocyten- u. Leukozytenregulation u. Blutungsschock.
Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie
293 : 245, (1959 - 60).

28.) TOBY, C.G., NOBLE, R.L.:

Factors of affecting the development
of resistance to traumatic shock in
the rat.

Can. J. of Research, Sect. E.:

22 : 79, (1944).

29.) WANG, S.C., OVERMANN, R.R.:

A neurogenic factor in experimental
traumatic shock.

Ann. Surgery 129 : 207, (1949).

30.) ZWEIFACH, B.W., THOMAS, L. , BENACERRAF, B. :

The realationship between the vascular
manifestations of shock produced by
endotoxin, trauma and hemorrhage.

The possible Role of RES in resistance
to each type of shock.

J. Exp. Med. 106 : 403, (1957).

31.) GRISWOLD, R.L., GRAY, J.:

Conditioning of rats to tumbling
trauma by electroconvulsive shock.

Am. J. of Physiol. 189 : 504, (1957).

L e b e n s l a u f

Am 7. März 1940 wurde ich in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren, als Sohn des Studienrates Dr. Walter Albach und seiner Ehefrau Ruth geb. Haller. Nach Rückkehr meines Vaters aus Kriegsgefangenschaft absolvierte ich in Michelstadt die Grundschule und erwarb am dortigen Gymnasium das Zeugnis der Reife im Jahre 1960.

Im Sommersemester 1960 begann ich in Frankfurt das Medizinstudium und legte dort im Oktober 1962 das ärztliche Vorexamen ab. Das 1. und 3. klinische Semester absolvierte ich in Innsbruck. Während der übrigen klinischen Semester war ich in Marburg immatrikuliert und legte dort im August 1966 das ärztliche Staatsexamen ab.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr.med.
S t r e i c h e r für die Überlassung des
Themas herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med. H a r t u n g,
der mich bei der Ausarbeitung der Dissertation
unterstützte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten :

- Frankfurt : (vorklinisches Studium)
Czeruy, Frick, Giersberg, Greven, Heinz,
Halbeguth, Kummer, Müser, Ortmann, Ried,
Royen, Starck, Wezler, Wieland.
- Innsbruck : (klinisches Studium)
Braunsteiner, Günther, Halhuber, Hittmair,
Huber, Konrad, Niederwieser, Tapfer,
Wunderer.
- Marburg : (klinisches Studium)
Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco,
Exner, Gedigk, Hildebrand, Jacob, Linneweh,
Mann, Martini, Sauer, Schmid, Schleyer,
Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess,
Straub, Streicher, Würterle.

